

## واژوپرسین واسطه‌ی اثر قلبی - عروقی سیستم گابارژیک هسته‌ی بستر الیاف عصبی انتهایی در موش صحرائی نر

دکتر علی نسیمی<sup>۱</sup>، فاطمه خوارزمی<sup>۲</sup>، دکتر معصومه حاتم<sup>۳</sup>

(۱) گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، (۲) گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، (۳) نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: بندر عباس، بلوار شهید ناصر دانشکده‌ی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دکتر معصومه حاتم؛ e-mail: mhatam@hums.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** هسته‌ی بستر الیاف عصبی انتهایی (BST) بخشی از ساختمان لیمبیک است. مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که مهار گیرنده‌ی گابا A فشارخون و ضربان قلب را افزایش می‌دهد. در مطالعه‌ی حاضر بررسی سازوکار و مدارهای نورونی واسطه‌ی این پاسخ‌ها بررسی شده است. مواد و روش‌ها: ۳۹ موش‌های صحرائی نر بیهوش با یوروتان برای مطالعه بررسی شدند. شریان و ورید رانی به منظور ثبت فشارخون، ضربان قلب و تزریق داروها کاتول‌گذاری شد. حیوانات به منظور سهولت در تنفس تراکتوستومی شدند. بیکوکولین - آنتاگونیست گابا A به صورت یک طرفه توسط میکروپیت در BST تزریق شد. میانگین حداکثر فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در هر گروه قبل و بعد از تزریق با آزمون تی زوجی مقایسه شدند. یافته‌ها: تزریق بیکوکولین، با دوز ۱۰۰ میکومول در حجم ۱۰۰ نانولیت در BST باعث افزایش معنی‌دار فشار متوسط شریانی (۴۱/۳±۵/۱ میلی‌متر جیوه) و افزایش ضربان قلب (۳۳/۲±۵/۶ ضربه در دقیقه) شد. تزریق داخل وریدی هم‌اتروپین - مهارکننده‌ی گیرنده‌ی موسکاربینی - به صورت ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تاثیر معنی‌داری بر اثر فشار شریانی و ضربان قلب ناشی از بیکوکولین نداشت در حالی که تزریق داخل وریدی هگزامتونوم - مهارکننده‌ی نیکوتینی گانگلیونی - به صورت ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم خون بدن تأثیری بر مقدار فشار شریانی نگذاشت اما اثر تاکی‌کاردی بیکوکولین را از بین برد که نشان می‌دهد سیستم پاراسمپاتیک در این پاسخ‌ها نقش ندارد. تزریق داخل وریدی آنتاگونیست گیرنده‌ی V1 وازوپرسین (۵۰ µg/Kg) اثر هیپرتانسیون بیکوکولین را از بین برد که نشان‌دهنده‌ی کاهش فشارخون ناشی از سیستم گابا به دلیل مهار تونیک وازوپرسین است. نتیجه‌گیری: این داده‌ها برای اولین بار نشان داد که مهارگیرنده‌ی گابا A، BST فشارخون و ضربان قلب را افزایش می‌دهد و این عمل را با اثر بر سیستم وازوپرسینرژیک و اعصاب سمپاتیک اعمال می‌نماید.

**واژگان کلیدی:** هسته‌ی بستر الیاف عصبی انتهایی، گابا، فشارخون، ضربان قلب، وازوپرسین

دریافت مقاله: ۸۷/۱۲/۱۰ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۴/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۸/۴/۲۲

### مقدمه

هسته‌ی بستر الیاف عصبی انتهایی (BST)<sup>۱</sup> بخشی از سیستم لیمبیک است که به قسمت‌های جانبی شکمی و میانی

تقسیم می‌شود.<sup>۱-۳</sup> این هسته با هسته‌های کنترل‌کننده‌ی قلب و گردش خون در مناطق دیگر مانند هسته‌ی پاراونتریکولار هیپوتالاموس<sup>۴</sup> و هسته‌های شکمی کناری بصل‌النخاع<sup>۵،۶</sup>، هسته‌ی آمیگوس<sup>۷</sup>، هسته‌ی مسیر منزوی (NTS)<sup>۸</sup> و

ii- Ventrolateral medulla

iii- Nucleus tractus of solitarious

i- Bed nucleus stria terminalis

## مواد و روش‌ها

۳۹ رأس موش صحرایی نر از نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم بررسی شدند. حیوانات به صورت دوتایی در قفس‌های مجزا و در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با آب و غذای کافی نگهداری شدند و نمونه‌گیری نیز به صورت تصادفی انجام شد.

حیوانات با یوروتان (1/4 gr/Kg Merk) و دوز تکمیلی ۰/۳ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در صورت لزوم، به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. عمق بیهوشی از طریق فشردن نوک انگشتان پای سالم با رفلکس Withdrawal کنترل شد. دمای بدن حیوان توسط کنترل‌کننده‌ی دما (Narco-Bio System, U.S.A) در محدوده‌ی  $37 \pm 1$  درجه‌ی سانتی‌گراد حفظ می‌شد. نای حیوان به منظور تسهیل در تنفس کانول‌گذاری شد. برای ثبت فشارخون، ضربان قلب و تزریق داخل وریدی داروها، لوله‌ی پلی‌اتیلن PE50 حاوی سالی‌ن‌هپارین به ترتیب در شریان و ورید رانی قرار گرفت، سپس حیوان در دستگاه استریوتاکس (Stolteing, U.S.A) قرار داده شد و دو سوراخ کوچک توسط دریل در محل هسته ایجاد شد.

فشار خون توسط ترانس‌دوسر دستگاه فشار اوسیلوگراف یونیورسال هاروارد و ضربان قلب توسط کاردیوتاکوگراف به طور پیوسته و در تمام مدت آزمایش ثبت شد. همچنین، توسط یک برنامه‌ی کامپیوتری که در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی هرمزگان تهیه و نصب شد، فشار خون و ضربان قلب از اوسیلوگراف در کامپیوتر ذخیره شد.

تحریک شیمیایی BST به صورت یکطرفه توسط یک میکروپپیت شیشه‌ای که به کمک میکروالکتروپولر (Stolteing, U.S.A) با قطر داخلی ۴۵-۲۵ میکرومتر تهیه شده بود، انجام شد. میکروپپیت توسط یک لوله‌ی پلاستیکی به سرنگ انسولین وصل و تزریق مواد با فشار هوای داخل سرنگ انجام شد. حجم تمام محلول‌های تزریقی ۱۰۰-۵۰ نانولیترا بود که با مشاهده مستقیم حباب مایع و هوا، توسط یک میکروسکوپ مخصوص با عدسی چشمی مدرج با دقت ۲ نانولیترا (ساخت دانشگاه U.W.O کانادا) کنترل شد. مختصات هسته‌ی BST به کمک اطلس استریوتاکسی پاکسینوز<sup>۲</sup> در محدوده‌ی ۸/۲ تا ۹/۲ میلی‌متر جلوی خط Interaural، جانبی یک تا دو میلی‌متر از خط میانی و عمق

هسته‌ی آمیگدال<sup>۸،۹</sup> مرتبط است. تأثیر هسته‌ی پاراونتریکولار هیپوتالاموس از طریق تغییر در ترشح وازوپرسین بر فشارخون، با اثر بر بخش مدولای فوق کلیه اعمال می‌شود.<sup>۱۱،۱۰</sup> هسته‌ی شکمی کناری بصل‌النخاع نقش اساسی در رفلکس‌های قلب و گردش خون از طریق تنظیم عصبی تون عروق دارد.<sup>۱۲</sup> هسته‌ی آمیگوس منشأی فیبرهای پاراسمپاتیک به قلب است<sup>۱۳</sup> و هسته‌ی مسیر منزوی محل ختم آوران‌های بارورسپتوری به مغز است.<sup>۱۴</sup> هسته‌ی بستر الیاف عصبی انتهایی نیز محل ختم وایرانه‌ها از آمیگدال است.<sup>۹،۸</sup> مجموعه‌ی هسته‌های آمیگدال نقش مهمی در رفتار، ترشح هورمون‌ها و تنظیم فعالیت قلب و گردش خون دارد. نورون‌هایی که در بخش تاجی هسته‌های جانبی و مرکزی آمیگدال هستند زواید خود را به بخش‌های مختلف هسته‌ی BST ارسال می‌دارند. تحریک این نواحی از آمیگدال منجر به کاهش فشار خون می‌شود.<sup>۱۵</sup> ارتباطات BST با این نواحی، هم از طریق دستگاه عصبی اتونوم و هم به دلیل ترشح وازوپرسین است.<sup>۱۵</sup>

نشان داده شده است که تحریک شیمیایی هسته‌ی BST با گلوتامات در موش صحرایی نر باعث کاهش فشار خون و ضربان قلب می‌شود.<sup>۱۶-۱۸</sup> نقش زیر گروه‌های گیرنده‌های گلوتامات بر فشار خون و ضربان قلب شناسایی شده است.<sup>۱۸</sup> همچنین، وجود نورون‌های گابا در هسته‌ی BST معلوم شده است.<sup>۱۹-۲۰</sup> در یک مطالعه تزریق موسیمول آگونیست گیرنده‌ی گابا A به BST باعث کاهش فشار خون و ضربان قلب شده است و تزریق بیکوکولین آنتاگونیست گابا A باعث افزایش فشار و ضربان قلب شد در حالی‌که تزریق فاکلوفن آنتاگونیست گابا B تغییری در فشار خون و ضربان قلب ایجاد نکرد.<sup>۲۱</sup>

در مطالعه‌ی حاضر به دلیل وجود نورون‌های گابا و دخالت گیرنده‌ی A در فشار خون و ضربان قلب بر آن شدید تا سازوکار عمل گیرنده‌ی گابا A را به منظور دستیابی به مدارهای نورونی هسته بررسی نماییم. به این منظور از مهارکننده‌های گیرنده‌های محیطی سمپاتیک و پاراسمپاتیک و آنتاگونیست گیرنده V1 وازوپرسین قبل و بعد از تزریق آنتاگونیست گیرنده‌ی گابا A - بیکوکولین - استفاده شد.

برای انجام آنالیز داده‌ها ابتدا در تمام گروه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه، فشار خون و ضربان قلب بدون هیچ تزریقی ثبت شد تا از ثابت ماندن آنها اطمینان حاصل شود. سپس ثبت تا پایان هر آزمایش ادامه داشت. پس از هر آزمایش مقادیر فشارسیستولی، دیاستولی، فشار متوسط شریانی و ضربان قلب، از برنامه‌ی ثبت کامپیوتر استخراج و برای آنالیز به برنامه‌ی اکسل شد و میانگین  $\pm$  خطای معیار داده‌ها در هر گروه محاسبه و از نظر آماری بررسی شد. میانگین حداکثر تغییرات فشار متوسط شریانی و ضربان قلب به همراه انحراف معیار، با میانگین قبل از تزریق با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه شدند و سطح معنی‌داری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

### اثر تزریق داخل وریدی هم‌تروپین بر پاسخ‌های قلبی - عروقی ناشی از تزریق بیکوکولین:

تزریق داخل وریدی هم‌تروپین تأثیر معنی‌داری بر فشار متوسط شریانی نگذاشت ولی موجب افزایش ضربان قلب شد. فشار متوسط شریانی قبل از تزریق  $2/5 \pm 87/5$  و بعد از تزریق  $3/6 \pm 81/2$  میلی‌متر جیوه بود و ضربان قلب قبل از تزریق  $11 \pm 388$  و بعد از تزریق  $13 \pm 419$  ضربه در دقیقه بود که با  $P < 0/05$  معنی‌دار است. میزان افزایش فشار خون و ضربان قلب ناشی از تزریق بیکوکولین قبل از تزریق داخل وریدی هم‌تروپین در مقایسه با بعد از آن با آزمون تی زوجی تفاوت معنی‌داری نشان نداد. میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی بعد از تزریق هم‌تروپین  $2/2 \pm 30/2$  میلی‌متر جیوه و میانگین تغییرات ضربان قلب  $6 \pm 24$  ضربه در دقیقه بود که در مقایسه با مقادیر قبل از تزریق که برابر  $5 \pm 32$  میلی‌متر جیوه و  $2 \pm 19$  ضربه در دقیقه بود که تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد (نمودارهای ۱ و ۲).

### اثر تزریق داخل وریدی هگزامتونیوم بر پاسخ‌های قلبی - عروقی ناشی از تزریق بیکوکولین به BST:

تزریق داخل وریدی هگزامتونیوم باعث کاهش معنی‌دار در فشار متوسط شریانی و ضربان قلب شد. فشار خون قبل از تزریق  $3/3 \pm 92/6$  و بعد از تزریق  $4/4 \pm 52/4$  میلی‌متر جیوه بود که با آزمون تی زوجی و  $P < 0/01$  معنی‌دار است. ضربان قلب، قبل از تزریق برابر  $20 \pm 480$  و بعد از آن  $19 \pm 391$  بود که

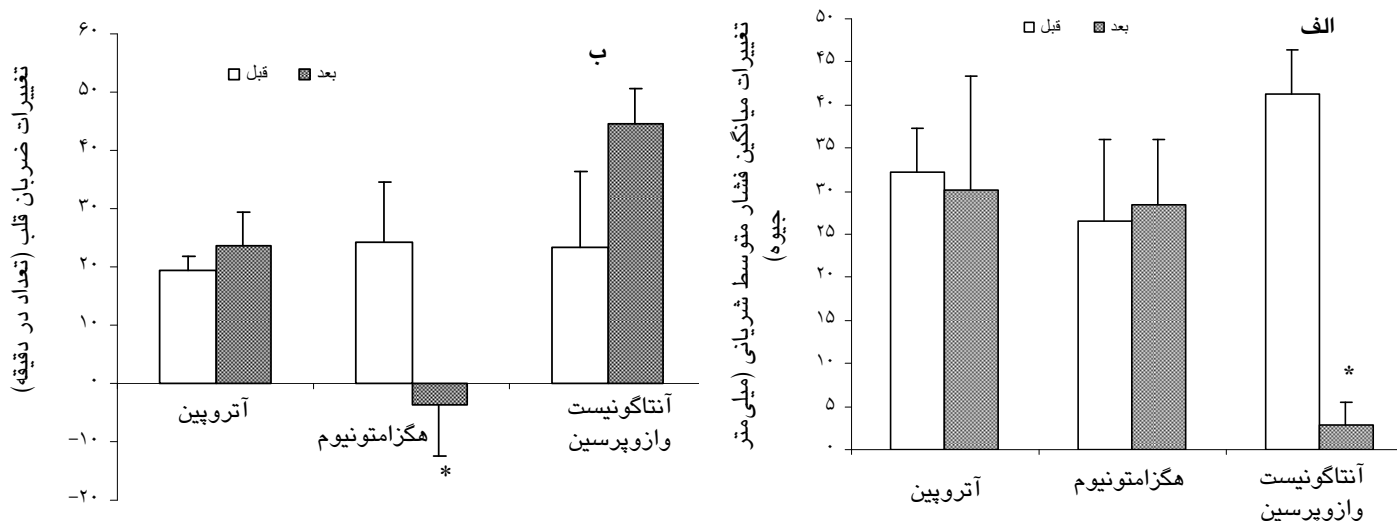
۵/۵ تا ۷/۵ میلی‌متر از سطح مجمله تعیین شد. به منظور مطالعه‌ی همه‌ی بخش‌های هسته و پیدا نمودن منطقه‌ی کاردیواسکولار، میکروپیت به تدریج و در فواصل ۳۰۰ میکرومتر و با فاصله زمانی نیم ساعت پس از هر تزریق به پایین و اطراف برده شد و هسته‌ی در محدوده‌ی جانبی، جلویی، عقبی و عمقی بررسی شد. آزمایش‌ها در سه بخش جداگانه به صورت زیر انجام شد:

گروه اول: صد پیکومول بیکوکولین در صد نانولیتتر سالین<sup>۲۱</sup> (bicuculline; BMI, sigma) در ۱۴ حیوان تزریق شد و پس از پیدا شدن مناطق کاردیواسکولار تزریق داخل وریدی هم‌تروپین (TCI) آنتاگونیست گیرنده‌ی موسکارینی پاراسمپاتیک با دوز<sup>۲۲</sup> ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۳ تا ۵ دقیقه بعد، تزریق مجدد بیکوکولین.

گروه دوم: صد پیکومول بیکوکولین در صد نانولیتتر سالین در ۱۶ حیوان تزریق شد و پس از پیدا شدن مناطق کاردیواسکولار تزریق داخل وریدی هگزامتونیوم (sigma) مهارکننده‌ی گانگلیونی سیستم سمپاتیک با دوز<sup>۲۲</sup> ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۳ تا ۵ دقیقه بعد، تزریق مجدد بیکوکولین انجام شد.

گروه سوم: صد پیکومول بیکوکولین در صد نانولیتتر سالین در ۹ حیوان تزریق شد و پس از پیدا شدن مناطق کاردیواسکولار، تزریق داخل وریدی آنتاگونیست انتخابی گیرنده‌ی V1 وازوپرسین انجام شد. (I- $\beta$ -Mercapto- $\beta$ , $\beta$ - cyclopentamethylenepropionyl, o-me-tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>, sigma با دوز ۵۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم<sup>۲۲</sup> ۳ تا ۵ دقیقه‌ی بعد، تزریق مجدد بیکوکولین).

پس از پایان هر آزمایش از طریق پرفیوژن درون قلبی ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین هپارینه و سپس ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول سالین فرمالین ۱۰٪ تزریق و مغز حیوان درون مجمله فیکس شد، پس از چند ساعت مغز خارج و پس از بریده شدن قسمت‌های اضافی، منطقه‌ی مورد نظر حداقل به مدت ۲۴ ساعت در سالین فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد و برش‌های پشت سر هم توسط میکروتوم انجمادی (Crayocut 1800) با ضخامت ۶۰ میکرون تهیه و به کمک رنگ (cresyl violet; Sigma) ۱٪ رنگ‌آمیزی شد. نمونه‌ها به کمک میکروسکوپ مشاهده و محل تزریق با اطلس پاکسینوز<sup>۲۳</sup> مطابقت داده شد. مواردی که تزریق در خارج BST بود از آنالیز آماری حذف شد.

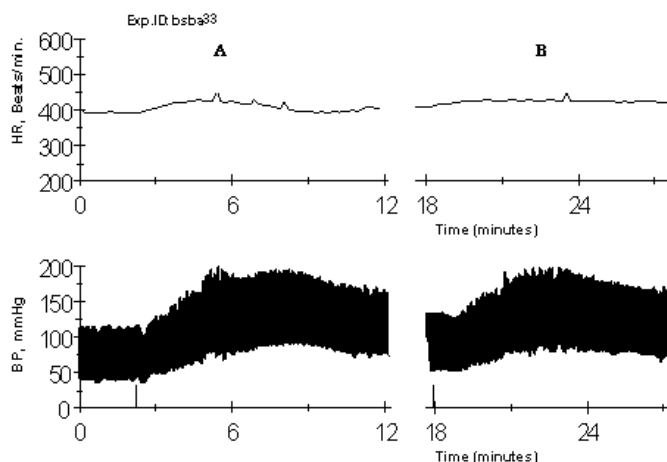


نمودار ۱- مقایسه‌ی میانگین حداکثر تغییرات فشار شریانی (الف) و ضربان قلب (ب) بر پاسخ‌های قلبی عروقی ناشی از بیکو کولین قبل و بعد از تزریق داخل وریدی هم‌آتروپین، هگزامتونیوم و آنتاگونیست وازوپرسین با آزمون  $t$  زوج. ستاره معنی‌دار بودن را با  $P < 0.01$  نشان می‌دهد.

مقایسه با بعد از آن با آزمون تی زوجی تفاوت معنی‌داری را با  $p < 0.01$  نشان داد که به ترتیب  $24 \pm 11$  ضربه در دقیقه و  $4 \pm 9$  - ضربه در دقیقه بود (نمودارهای ۱ و ۳)

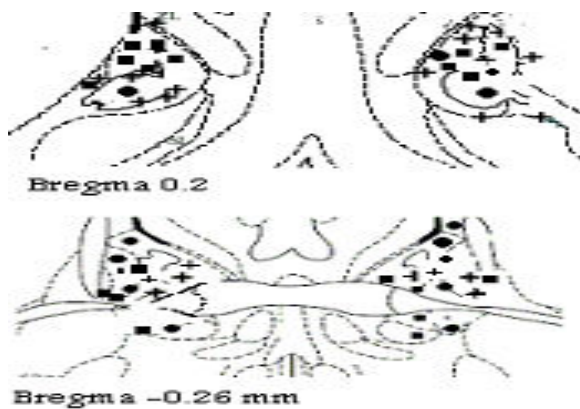
#### اثر تزریق داخل وریدی آنتاگونیست گیرنده‌ی V1 وازوپرسین بر پاسخ‌های قلبی - عروقی ناشی از تزریق بیکوکولین به BST:

تزریق داخل وریدی آنتاگونیست گیرنده‌ی V1 هورمون وازوپرسین تأثیر معنی‌داری بر فشار متوسط شریانی و ضربان قلب نداشت. میانگین فشار متوسط شریانی قبل از تزریق  $113/8 \pm 16/3$  و بعد از تزریق  $110/2 \pm 13/2$  میلی‌متر جیوه و ضربان قلب قبل از تزریق،  $332 \pm 25$  و بعد از تزریق،  $339 \pm 26$  ضربه در دقیقه بود. تزریق داخل هسته‌ای بیکوکولین به درون BST بعد از تزریق آنتاگونیست وازوپرسین تأثیر معنی‌داری بر فشار شریانی داشت. میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی قبل از تزریق وازوپرسین  $41/3 \pm 5/1$  میلی‌متر جیوه بود که پس از تزریق به میزان  $2/8 \pm 2/6$  تغییر یافت. مقایسه‌ی مقادیر فشار خون قبل و بعد با آزمون تی زوجی تفاوت معنی‌داری با  $P < 0.01$  نشان داد، میانگین تغییرات ضربان قلب قبل از تزریق برابر  $45 \pm 13$  ضربه در دقیقه بود که در مقایسه با مقادیر بعد از تزریق که  $22 \pm 6$  ضربه در دقیقه بود تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد (نمودارهای ۱ و ۴).

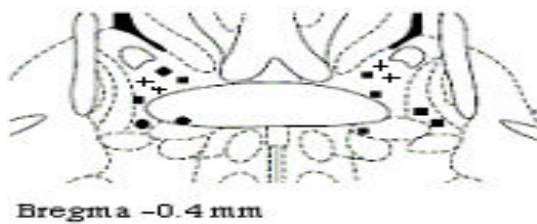


نمودار ۲- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق بیکوکولین قبل (A) و بعد از (B) تزریق داخل وریدی  $1 \text{ mg/Kg}$  هم‌آتروپین. خطوط عمودی محور X نشانگر زمان تزریق است.

با  $P < 0.05$  معنی‌دار است. بررسی میزان افزایش فشار خون ناشی از تزریق بیکوکولین قبل از تزریق داخل وریدی هگزامتونیوم در مقایسه با بعد از آن با آزمون تی زوجی تفاوت معنی‌داری نشان نداد. میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی بعد از تزریق هگزامتونیوم  $28/5 \pm 7/5$  میلی‌متر جیوه بود که در مقایسه با مقادیر قبل از تزریق که  $26/5 \pm 9/5$  میلی‌متر جیوه بود تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد در حالی‌که بررسی میزان افزایش ضربان قلب ناشی از تزریق بیکوکولین، قبل از تزریق داخل وریدی هگزامتونیوم در



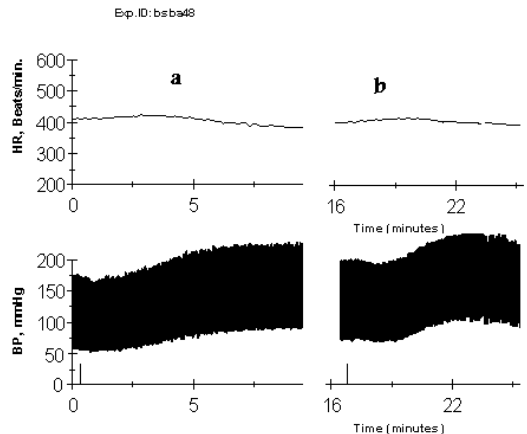
Bregma -0.3 mm



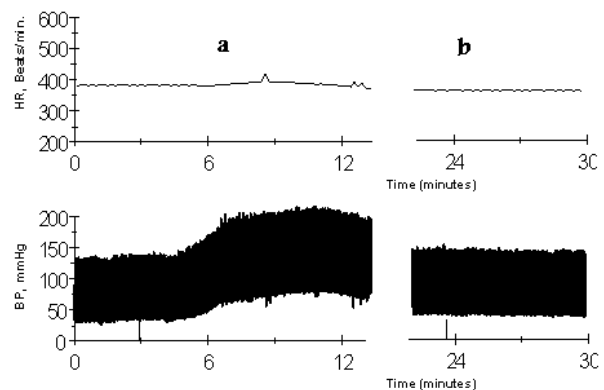
شکل ۱- نقاط تزریق بیکوکولین آتروپین (مربع توپر) و بیکوکولین هگزامتونیوم (دایره‌ی توپر) و بیکوکولین آنتاگونیست وازوپرسین (علامت +).

## بحث

مطالعه‌های قبلی در آزمایشگاه ما نشان دادند که سیستم گابا آرژیک نقش مهمی در پاسخ‌های قلبی - عروقی هسته‌ی BST دارد. تزریق موسیمول آگونیست گابا A باعث کاهش فشارخون و ضربان قلب شد و تزریق بیکوکولین آنتاگونیست گابا A، باعث افزایش فشار خون و ضربان قلب گردید.<sup>۱۱</sup> این مطالعه به منظور تعیین سازوکار سیستم گابا A بر فشار خون و ضربان قلب انجام شد. تزریق بیکوکولین با مهار گیرنده‌ی گابا A باعث افزایش فشار خون و ضربان قلب شد که با مطالعه‌ی قبلی ما مطابقت دارد. این پاسخ نشان



نمودار ۳- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق بیکوکولین قبل (a) و بعد از (b) تزریق داخل وریدی ۳۰ mg/Lg هگزامتونیوم. خطوط عمودی محور X نشانگر زمان تزریق است.



نمودار ۴- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق بیکوکولین قبل (a) و بعد از (b) تزریق داخل وریدی ۵۰ µg/Kg آنتاگونیست وازوپرسین. خطوط عمودی محور X نشانگر زمان تزریق است.

توزیع محل‌های تزریق در شکل ۱ نشان داده شده است. تزریق‌های خارج از BST که پاسخ معنی‌داری را ایجاد نمودند، از آنالیز آماری حذف شدند.

گابا A با بیکوکولین فشار خون و ضربان قلب را افزایش داد و تحریک گیرنده‌ی با موسیمول، فشار خون و ضربان را کاهش داد<sup>۲۱</sup> یافته‌ها این احتمال را مطرح می‌کند که تحریک سیستم گابا با کاهش ترشح وازوپرسین و کاهش میزان تنگی عروق فشار خون را پایین می‌آورد و مهار گیرنده‌ی A توسط بیکوکولین منجر به افزایش ترشح وازوپرسین شده، فشار خون را بالا می‌برد. همچنین، مسیر وازوپرسینرژیک از هسته‌ی پاراونتریکولار هیپوتالاموس به هسته‌ی مسیر منزوی NTS بر قرار است.<sup>۲۸-۳۰</sup> مطالعه‌های متعددی نشان داده‌اند که NTS به عنوان یک واسطه‌ی بین مراکز عصبی بالاتر از خود و سازوکارهای کنترل فیدبک محیطی مطرح است<sup>۳۱-۳۳</sup> بنابراین این احتمال مطرح می‌شود که تأثیر سیستم گابا و وازوپرسین از طریق NTS بر قلب و عروق اعمال می‌شود.

در بخش دیگری از این مطالعه، تزریق داخل وریدی هگزامتونیوم افزایش ضربان قلب ناشی از تزریق بیکوکولین را از بین برد که نشان می‌دهد اثر سیستم گابا درون BST بر ضربان قلب از طریق تاثیر بر سیستم سمپاتیک اعمال می‌شود. ارتباط BST با مراکز سمپاتیک ساقه‌ی مغز مانند<sup>۱۶،۱۷</sup> Rostroventrolateral medulla و Cudal ventro lateral medulla<sup>۱۷</sup> نشان داده شده است.

به طور خلاصه، یافته‌های این مطالعه نشان داد که مهار سیستم گابا BST با تزریق درون هسته‌ی بیکوکولین باعث افزایش معنی‌دار فشار خون و ضربان قلب می‌شود. مهار گیرنده‌های محیطی پاراسمپاتیک تأثیری بر پاسخ‌ها نداشت و مهار گیرنده‌های محیطی سمپاتیک تنها تاکی‌کاردی را از بین برد در حالی‌که مهار گیرنده‌ی محیطی VI وازوپرسین هیپرتانسیون را از بین برد. بنابراین اثر سیستم گابا A بر فشار خون از طریق کاهش ترشح وازوپرسین است.

سپاسگزاری: این مطالعه در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان انجام شده است. هزینه‌ی انجام آن توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه پرداخت شد که به این وسیله از آن مرکز صمیمانه قدردانی می‌شود.

می‌دهد که سیستم گابا A درون این هسته اثر تونیک بر فشارخون و ضربان قلب می‌گذارد، گابا ارژیک پیوسته ترشح می‌شود و از طریق تأثیر بر گیرنده‌ی A، فشار خون و ضربان قلب را کاهش می‌دهد بنابراین مهار گیرنده‌ی A ضربان قلب و فشار خون را بالا می‌برد. در تأیید این مسأله مطالعه‌های الکتروفیزیولوژی نشان داده‌اند که نورون‌های بخش پشتی BST تحت تأثیر مهار تونیک سیستم گابا است.<sup>۲۴</sup> نورون‌های گابا هم به صورت نورون‌های واسط (اینترنورون) و هم به صورت ورودی‌های گابارژیک از مناطق دیگر مثل هسته‌ی آمیگدال در درون هسته‌ی BST قرار دارند.<sup>۲۵</sup>

در مطالعه‌ی حاضر، به منظور بررسی مدارهای نورونی دخیل در اثر قلبی - عروقی سیستم گابا A، بیکوکولین قبل و بعد از تزریق داخل وریدی مهارکننده‌های سیستم سمپاتیک، پاراسمپاتیک و مهارکننده‌ی گیرنده‌ی VI وازوپرسین به درون BST تزریق شد. یافته‌ها نشان داد که مهار گیرنده‌ی پاراسمپاتیک موسکاربینی توسط تزریق داخل وریدی آترپین تأثیری در افزایش فشار خون و تاکی‌کاردی ناشی از تزریق بیکوکولین ندارد (نمودار ۴) و مهار گیرنده‌ی نیکوتینی گانگلیونی سیستم سمپاتیک توسط هگزامتونیوم داخل وریدی تأثیری در افزایش فشار خون ناشی از تزریق بیکوکولین نگذاشت در حالی‌که تاکی‌کاردی را از بین می‌برد (نمودار ۳). همچنین، مهارگیرنده‌ی VI وازوپرسین با تزریق داخل وریدی آنتاگونیست آن اثر هیپرتانسیون ناشی از تزریق بیکوکولین را از بین برد (نمودار ۴) بنابراین می‌توان این گونه نتیجه گرفت که سیستم گابا درون BST از طریق سیستم وازوپرسینرژیک بر فشارخون و از طریق اعصاب سمپاتیک بر ضربان قلب اثر می‌گذارد. اما ارتباط سیستم وازوپرسینرژیک و گابا ارژیک چگونه است؟ نشان داده شده که بخش عقبی BST، نورون‌های گابارژیک را به هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس که محل نورون‌های وازوپرسینرژیک منتقل می‌کند<sup>۲۶</sup> و باعث کاهش ترشح وازوپرسین می‌شود.<sup>۲۷</sup> در آزمایش‌های ما مهار گیرنده‌ی

## References

- Berman AL, Jones EG. The Thalamus and the Basal telencephalon of the cat. A cytoarchitectonic Atlas with stereotaxic coordinate madison: Univ. of Wisconsin Press 1982
- Bleier R. The hypothalamus of the cat: A cytoarchitectonic Atlas in the Horsley-Clarck Coordinates. Balimore, Md: John Hopkins Univ Press; 1961.
- Paxions G, Watson C, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinate New York Academic press 5th edition 2004; 73-77.

4. Sawchenko PE, Swanson LW. The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 1983; 218:121-44.
5. Holstege G, Meiners L, Tan K. Projections of the bed nucleus of the stria terminalis to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Exp Brain Res* 1985; 58: 379-91.
6. Phelix CF, Paull WK, Hartle DK. Immunocytochemistry and electrical stimulation of the bed nucleus of the stria terminalis: connection with medullary cardiovascular regulatory centers in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Soc Neurosci* 1990; Abstr.16: 557
7. Holstege G, Graveland GA, Bijker-Bremont CM, Schuddeboom I. Location of motoneurons innervating soft palate, pharynx and upper esophagus. Anatomical evidence for a possible swallowing center in the pontine reticular formation. *Brain Behav Evol* 1983; 23: 47-62.
8. Krettek JE, Price JL. Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *J Comp Neurol* 1978; 178: 225-54.
9. Weller KL, Smith DA. Afferent connections to the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res* 1982; 232: 255-70.
10. Caverson MM, Ciriello J. Contribution of the paraventricular nucleus to the afferent renal nerve presser response. *Am J Physiol* 1988; 23:R531-43.
11. Ciriello J, Calaresu FR. Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. *Am J physiol* 1980; 239 : R137-42.
12. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. Function of the ventro lateral medulla in the control of the circulation. *Brain Res Rev* 1986; 396: 359-91.
13. Ciriello J, Calaresu FR. Distribution of vagal cardioinhibitory neurons in the medulla of the cat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1980; 238: R57-R64.
14. Ciriello J. Brainstem projections of aortic baroreceptor afferent fibers in the rat. *Neurosci Lett* 1983; 36: 37-42.
15. Roder S, Ciriello J. Contribution of bed nucleus of the stria terminalis to the cardiovascular responses elicited by stimulation of the amygdale. *J Auto nervous syst* 1993; 45: 61-75.
16. Ciriello J, Janssen SA. Effect of glutamate stimulation of bed nucleus of the stria terminalis on arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ.Physiol* 1993; 265: H1516-22.
17. Giancola SB, Roder S, Ciriello J. Contribution of caudal ventro lateral medulla to the cardiovascular responses elicited by activation of bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res* 1993; 606: 162-66.
18. Hatam M, Nasimi A. Glutamatergic systems in the bed nucleus of the stria terminalis, effects on cardiovascular system. *Exp Brain Res* 2007; 178: 394-401.
19. Stefanova N, Bozhilova PA, Ovtsharoff W. Distribution of GABA-immunoreactive nerve cells in the bed nucleus of the stria terminalis in male and female rats. *Eur J Histochem* 1997; 41: 23-8.
20. Dumont EC, Williams JT. Noradrenaline triggers GABAA inhibition of bed nucleus of the stria terminalis neurons projecting to the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2004; 24: 8198-204.
21. Hatam M, Nasimi A. Role of GABAA receptor in the Bed nucleus stria terminals, effects on cardiovascular regulation. *Iranian Journal of Physiology and Pharmacology* 2007; 10: 351-7 [ Farsi]
22. Kirouac GJ, Ciriello J. Cardiovascular responses to glutamate stimulation of diagonal band of Broca. *Am J Physiol* 1997 273: H540-5.
23. Alves FH, Crestani CC, Resstel LB, Correa FM. Cardiovascular effects of carbachol microinjected in to bed nucleus of the stria terminalis of the rat brain. *Brain Res* 2007; 1143:161-8.
24. Sun N, Cassell MD. Intrinsic GABAergic neurons in the rat central extended amygdala. *J Comp Neurol* 1993; 330: 381- 404.
25. Egli RE, Winder DG. Dorsal and ventral distribution of excitable and synaptic properties of neurons of the bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurophysiol* 2003; 90: 405-14.
26. Boudaba C, Szabo K, Tasker JG. Physiological mapping of local inhibitory inputs to the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurosci* 1996; 16: 7151-60.
27. Choi DC, Furay AR, Evanson NK, Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Herman J.P. Bed nucleus of the stria terminalis subregions differentially regulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: implications for the integration of limbic inputs. *J Neurosci* 2007; 27: 2025-34.
28. Jackson K, Silva HM, Zhang W, Michelini LC, Stern JE. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurophysiol* 2005; 94 :3211-20.
29. Michelini LC, Vasopressin in the nucleus tractus solitarius: a modulator of baroreceptor reflex control of heart rate. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27: 1017-32.
30. Dufloth DL, Morris M, Michelini LC. Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol* 1997; 273: R1271-82.
31. Michelini LC, Morris M. Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 897: 198-211.
32. Scislo TJ, O'Leary DS. Vasopressin V1 receptors contribute to hemodynamic and sympathoinhibitory responses evoked by stimulation of adenosine A2a receptors in NTS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290 :H1889-98.
33. Milutinović S, Murphy D, Japundzić-Zigon N. The role of central vasopressin receptors in the modulation of autonomic cardiovascular controls: a spectral analysis study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291 :R1579-91.

## Original Article

# Vasopressin Mediates the Cardiovascular Effects of GABAergic System in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis

Nasimi A<sup>1</sup>, Kharazmi F<sup>2</sup>, Hatam M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, <sup>2</sup>Department of Physiology, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar-Abbas, I.R.Iran

e-mail: mhatam@hums.ac.ir

Received: 28/03/2009, Accepted: 12/06/2009

### Abstract

**Introduction:** The nucleus bed of the stria terminalis (BST) is a part of the limbic system. Previous studies have shown that inhibition of GABA A receptor increases blood pressure and heart rate. This study was performed to find the possible mechanisms and circuits that mediate these responses. **Materials and Methods:** In 39 urethane-anesthetized male rats the femoral artery and vein were cannulated for recording the blood pressure and heart rate and drug injection respectively. Trachea was cannulated to ease ventilation, and bicuculline was unilaterally microinjected into the BST using micropipette. The maximum changes of mean arterial pressure (MAP) heart rate (HR) were compared with the preinjection values using the paired t-test. **Results:** Injection of bicuculline methiodide (BMI, 100 pmol/100 nl), a GABAA antagonist, caused a significant increase in the MAP ( $41.3 \pm 5.1$  mmHg) as well as in the HR ( $33.2 \pm 5.6$  beats/min). Administration (i.v.) of the muscarinic receptor blocker, homatropine methyl bromide had no effect on the magnitude of mean arterial pressure or heart rate responses to BMI, suggesting that the parasympathetic system is not involved in these responses. However administration (i.v.) of the nicotinic receptor blocker, hexamethonium bromide, although it had no effect on the magnitude of mean arterial pressure response, did abolish heart rate response to BMI, indicating that the sympathetic system is involved in the bradycardic effect of GABA. On the other hand, administration (i.v.) of a selective vasopressin V1 receptor antagonist abolished the pressor effect of BMI, which suggests that the GABAergic system of the BST decreases the arterial pressure via tonic inhibition of vasopressin release. **Conclusion:** We demonstrated, for the first time, that inhibition of GABAA receptors increase blood pressure and heart rate via tonically inhibiting vasopressin release and sympathetic outflow to the heart.

**Keywords:** Bed nucleus of the stria terminalis, GABA, Blood pressure, Heart rate, Vasopressin





